

COMPORTEMENT DU CŒUR AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE DU RAT ALBINO

Par

J. BOLAND, A. CESSON-FOSSION, D. COLINET-LAGNEAUX, J. LECOMTE et J. TROQUET
(Liège)

Le choc anaphylactique du rat albinos sensibilisé à l'aide d'une protéine étrangère mélangée à l'adjuvant de Freund, se caractérise par des manifestations cardio-vasculaires qui affectent simultanément la grande et la petite circulations. La chute de la pression artérielle générale est connue depuis les travaux de PARKER et PARKER (1924), et de HALPERN et coll. (1955). Elle survient après une latence de 45 s à 1 mn et est parfois précédée d'une hypertension peu importante, de courte durée. Mais, à ce moment, la petite circulation est le siège d'une hypertension systolo-diastolique mesurée au sein de la cavité ventriculaire droite. Cette hypertension fera place à une hypotension pulmonaire prolongée une fois que le collapsus s'installe (TROQUET et coll., 1969 a).

Quels sont les mécanismes responsables de ces manifestations cardio-vasculaires ? Une vaso-dilatation est bien apparente au niveau de l'aire splanchnique qui se congestionne (SANYAL et WEST, 1958). Elle affecte également les muscles striés et le tégument, car l'animal éviscéré réagit comme le rat contrôle (LECOMTE et SALMON, 1967). La chute des résistances artériolaires peut rendre compte du collapsus.

Les modifications de l'activité ventriculaire droite s'expliqueraient par une constriction des artères pulmonaires, de faible intensité, dont les effets seraient ultérieurement corrigés soit par une ouverture de shunts artériolaires, soit par un stockage périphérique de la masse sanguine.

Il faut toutefois se demander si les fonctions myocardiques ne sont pas directement entreprises lors du déroulement des phénomènes qui conduisent à l'état de choc. Pour en décider, nous avons analysé le comportement de l'électrocardiogramme du rat sensibilisé durant l'installation et en état de choc anaphylactique ; nous avons aussi enregistré les propriétés inotropes du myocarde soumis, *in vitro*, au conflit antigène-anticorps.

TECHNIQUES

Nous utilisons des rats albinos, de l'un et l'autre sexe, provenant d'un même élevage standardisé. Ils pèsent de 250 à 325 g. Ils ont été activement sensibilisés au moyen d'une solution à 1 p. cent d'ovalbumine purifiée en NaCl aq 0,9 p. cent, mélangée à un égal volume d'adjuvant de Freund. Ce mélange est injecté par la voie intramusculaire à la dose de 0,5 ml, une fois par semaine, durant 3 semaines. Huit jours après la dernière injection intramusculaire, les animaux reçoivent 0,5 ml de la seule solution d'ovalbumine par la voie intrapéritonéale ; la période de sensibilisation dépasse donc 1 mois. Après 10 jours, du sang est prélevé par ponction du sinus rétro-orbitaire ; l'analyse du sérum, par une technique de précipitation semi-quantitative, permet de vérifier si un taux suffisant d'anticorps circulants a été synthétisé. Seuls les animaux préparés de manière efficace, ainsi qu'en témoigne la concentration plasmatique en précipitines, sont retenus pour les essais ultérieurs.

Les animaux servant à notre analyse ont été utilisés dans le courant du mois qui suit la détermination de leur taux d'anticorps circulants. Ils sont soumis soit à des essais *in toto*, soit à des perfusions *in vitro*.

A. — ESSAIS « IN TOTO ».

Les rats sont anesthésiés au Nembutal sodique, à raison de 3 mg/100 g, par voie intrapéritonéale. Après trachéotomie et contrôle de la ventilation, une veine jugulaire est incisée et un cathéter en polythène, descendu jusqu'à l'origine de la veine supérieure. Une carotide est dégagée et reliée à un manomètre à mercure ; la pression artérielle est ainsi enregistrée de manière continue. Au début de chaque expérience, 1 mg d'héparine est injecté par voie intraveineuse ; nous avons vérifié, au préalable, que cette substance ne modifie pas le décours du choc anaphylactique (SALMON et LECOMTE, 1967).

D'autres animaux ont subi, après contrôle de la ventilation, un cathétérisme ventriculaire droit, selon la technique de TROQUET et coll. (1969 b). Leur activité électrique cardiaque est enregistrée à partir de deux dérivations périphériques bipolaires D_1 et D_2 ou D_2 et D_3 . Effectuée à la vitesse de 100 mm/s, l'inscription est confiée à des galvanomètres projecteurs d'encre. La bande passante des étages amplificateurs qui s'étend de 0,1 à 500 cps permet d'enregistrer les phénomènes sans aucun risque de distorsion du tracé. Outre les altérations du rythme, nous recherchons les changements de la durée des intervalles PQ et QRS, de l'orientation ainsi que de l'amplitude de QRS et de T qui déterminent l'évolution du gradient ventriculaire. Les données recueillies sont ensuite mises en relation avec les correspondants hémodynamiques.

B. — PERFUSION CORONAIRE « IN VITRO ».

1) Les animaux sont tués d'un coup porté sur le crâne. Le thorax est immédiatement ouvert sur la ligne médiane et le bloc cœur-poumons est enlevé. Par l'aorte, sectionnée au-dessus de la crosse, le cœur est attaché à une canule de perfusion appartenant à un dispositif de Langendorff. Une fois la circulation artificielle établie dans le réseau coronaire, les poumons et le sac péricardique sont enle-

vés. La perfusion est assurée à l'aide de liquide de Tyrode où barbotte un mélange de O_2 95 p. cent et de CO_2 5 p. cent. La pression est constante et égale à 60 cm H_2O ; la température est fixée à 35 °C.

A l'aide d'une serre-fine fixée au niveau du ventricule gauche, les mouvements du cœur sont transmis à une jauge de contrainte, elle-même en rapport avec un amplificateur et un inscripteur à projection d'encre Elema. La tension imposée varie entre 2 à 3 g. Elle est ajustée empiriquement de manière à obtenir un mécanogramme amplifié de 15 à 20 fois. La hauteur du tracé est, au début de la perfusion, de 18 à 20 mm. Le cœur est ensuite introduit dans une enceinte thermostatée et humidifiée.

La première partie de l'expérience est conduite sous perfusion à l'aide de Tyrode normal. Dans la deuxième, il sera remplacé par un liquide de même composition saline ayant dissous de l'ovalbumine de poule à 1 p. cent; dans la troisième, on retournera au liquide salin contrôle.

2) Nous avons également étudié les propriétés mécaniques du cœur de rats sensibilisés et anesthésiés, dont nous avons enregistré la pression artérielle générale afin de décider de l'évolution du choc anaphylactique. Ce dernier a été déclenché par l'injection intraveineuse de 1 mg/100 g d'ovalbumine. Une fois le collapsus installé depuis 3 à 5 mn, le thorax est ouvert, le bloc cœur-poumons est enlevé et immédiatement perfusé par l'aorte. L'évolution du mécanogramme a été mesurée durant 30 à 60 mn. Le tracé a été comparé à celui recueilli chez les animaux contrôles, sensibilisés ou non.

RÉSULTATS

A. — ELECTROCARDIOGRAPHIE.

1) Les 8 rats repris pour l'analyse de l'E.C.G. ont tous présenté les signes circulatoires caractéristiques du choc anaphylactique, 30 s à 1 mn après l'administration intraveineuse de 1 mg/100 g d'ovalbumine. Celui-ci s'est manifesté par une élévation précoce de la pression ventriculaire droite, qui a fait ultérieurement place à une diminution lorsque la pression artérielle générale s'est abaissée, conduisant au collapsus cardio-vasculaire. Ces phénomènes sont illustrés figure 1, pour l'un des rats de ce groupe.

2) Avant l'injection de l'ovalbumine, les animaux étant appareillés depuis 15 mn au moins, la fréquence cardiaque atteint, en moyenne, 337 pulsations/mn, la durée de la conduction auriculo-ventriculaire vaut 0,057 s et la dépolarisation ventriculaire se manifeste pendant 0,016 s. L'angle compris entre l'axe des X et la projection du vecteur « axe électrique moyen de Q.R.S. » sur le plan frontal est, au départ, fort variable. Il vaut en moyenne + 20° avec, pour limites, — 40° et + 120°. Il en va de même pour le gradient ventriculaire qui s'oriente à + 29° avec une dispersion depuis — 35° jusqu'à + 107°.

Au cours du choc anaphylactique, le rythme sinusal ne varie pas significativement et n'est qu'exceptionnellement perturbé par des extrasystoles ventriculaires. Corrélativement, P.Q. et Q.R.S. conservent leurs durées contrôles. Chez 4 rats, nous n'avons observé aucune déviation axiale de Q.R.S. ou du gradient ventriculaire

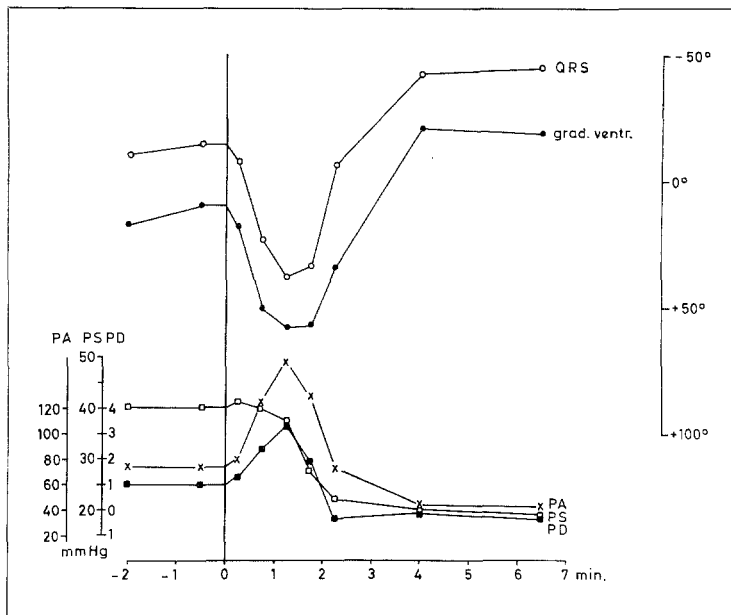


Fig. 1. — Rat de 225 g, anesthésié au Nembutal, sensibilisé à l'ovalbumine.

En fonction du temps, on enregistre la pression artérielle (PA, $\square$), la pression systolique ventriculaire droite (PS, X), la pression diastolique ventriculaire droite (PD, $\blacksquare$). On calcule la valeur angulaire de Q.R.S. et du gradient ventriculaire. Les données manométriques sont groupées au bas de la figure (échelles d'ordonnées à gauche) ; les valeurs angulaires sont rassemblées en haut (échelles d'ordonnées à droite). L'injection déclenchante de 1 mg/100 d'ovalbumine correspond au temps 0.

On constate qu'au moment où la pression ventriculaire droite s'élève, les valeurs angulaires augmentent. Elles récupèrent leur situation contrôle alors que le collapsus anaphylactique s'installe. Elles ne sont pas liées à la réaction anaphylactique elle-même, mais bien à ses répercussions vaso-motrices générales.

après le déclenchement de la réaction Ag-Ac. Dans les mêmes circonstances, les 4 autres animaux déportent vers la droite l'axe de leur dépolarisation ventriculaire et celui du gradient homonyme. Ces changements sont plus tardifs que l'hypertension ventriculaire droite, sauf dans un cas où les deux phénomènes évoluent de concert. Les variations de l'axe électrique moyen sont, en grande partie, tributaires d'une augmentation d'amplitude de S_1 . La figure 1 illustre ces modifications chez l'un des rats de ce groupe.

Une fois les 5 premières minutes écoulées, alors que la pression artérielle générale reste basse, l'E.C.G. ne montre plus aucune modification significative. La forme et la durée des complexes restent inchangées et les déviations axiales se corrigent spontanément.

B. — PERFUSION DU MYOCARDE.

1) L'adjonction d'ovalbumine, à 1 p. cent, à la perfusion coronaire d'un cœur prélevé chez un rat non sensibilisé, ne modifie ni le rythme des contractions ni leur amplitude. Les contractions ne sont pas apparemment modifiées (5 animaux). L'ovalbumine ne possède ainsi aucune activité pharmacodynamique.

2) L'adjonction d'ovalbumine à même concentration à la perfusion coronaire d'un cœur prélevé chez un rat sensibilisé ne modifie pas ses activités mécaniques. Aucune différence n'apparaît qui permette de les opposer à celles des cœurs normaux, ni dans le rythme ni dans l'amplitude des contractions (10 animaux).

La perfusion de l'antigène a été maintenue pendant 5 à 10 mn, ce qui — compte tenu du débit coronaire — permet de faire circuler à l'intérieur du myocarde 50 à 150 mg d'ovalbumine. Cette quantité est de loin supérieure à celle qui suffit à déclencher *in vivo* le collapsus cardio-vasculaire.

Une seconde perfusion à l'aide de l'antigène, effectuée 30 mn après la première, reste également sans effet.

De même, l'injection intra-aortique de 1 à 10 mg d'ovalbumine en une fois ne provoque aucune altération du mécanogramme (5 animaux).

3) Le cœur du rat en état de choc est, lors de l'ouverture du thorax, animé de battements peu fréquents et peu amples. Parfois il est arrêté, suite au traumatisme. Il est distendu, en particulier dans son aire droite. Le réseau coronaire, cyanosé dans l'ensemble, est bien visible.

Le myocarde une fois suspendu à l'appareil de perfusion reprend, dans les 3 à 5 mn qui suivent l'instauration du débit salin, une activité mécanique analogue à celle des cœurs contrôles. Les battements sont de plus en plus amples et de plus en plus fréquents. Après 8 à 10 mn de perfusion, le tracé est entièrement superposable à celui qu'on enregistre chez les rats contrôles tués en dehors de la période de choc (10 animaux).

La figure 2 illustre, en sa première partie, le comportement du cœur prélevé chez un rat en collapsus depuis 5 mn. Dès que le myocarde est soumis au liquide salin, il présente un bigéminisme qui a disparu à la 5^e mn et qui ne réapparaîtra plus dans la suite.

A noter que l'addition ultérieure de l'antigène au liquide de perfusion ne compromet ni la récupération ni la stabilisation des fonctions myocardiques une fois restaurées.

DISCUSSION

1) Les rats que nous avons utilisés présentent tous un taux d'anticorps circulants décelables *in vitro*. Ils sont donc sensibilisés de manière efficace. Le confirment les manifestations générales présentées par les animaux qui ont été soumis aux enregistrements adéquats. Le mode de préparation que nous leur avons imposé est analogue à celui que ORANGE et AUSTEN (1969) ont utilisé pour les leurs. On peut ainsi admettre avec ces auteurs que les manifestations anaphylactiques que nous observons dépendent de la formation et de la mise en circulation de SRS-

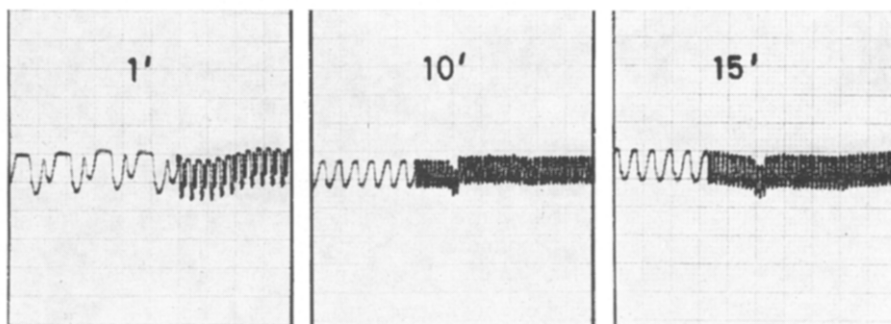


FIG. 2. — Cœur isolé de rat sensibilisé, perfusé selon la technique de Langendorff. Enregistrement du mécanogramme ventriculaire isotonique en fonction du temps. Chaque partie du tracé a été enregistrée après un délai de perfusion variable, respectivement 1, 10 et 15 mn. Elle comporte une phase d'enregistrement rapide où le papier se déroule à 25 mm/s, et une deuxième où la vitesse est ramenée à 2,5 mm/s.

Le cœur a été détaché d'un rat en état de choc anaphylactique préalablement installé depuis 5 mn. Après une minute de perfusion, on note la présence d'un bigéminisme ventriculaire qui aura disparu 10 mn plus tard. Le tracé myocardique sera ensuite comparable à celui recueilli chez des témoins.

A (*) plutôt que d'un autre médiateur. Nous avons d'ailleurs montré avec SALMON (1967) que l'histamine et la 5-hydroxytryptamine ne jouent, en l'occurrence, aucun rôle pathogénique essentiel.

2) Bien que la fréquence cardiaque contrôle de nos rats soit voisine de celle rapportée par SPECTOR (1956), les intervalles P.Q. et Q.R.S. excèdent les limites supérieures mentionnées dans son « Handbook of Biological Data ». Nous ne pouvons pas décider si de telles divergences sont imputables à la sensibilisation de nos animaux ou au cathétérisme de leur ventricule droit. Quant à l'importante dispersion de l'axe électrique moyen de Q.R.S. et à la diversité de position anatomique du cœur qu'elle peut impliquer, nous l'attribuons à la présence de la sonde. En effet, selon l'engagement du cathéter dans la chambre de chasse, le cœur est susceptible de s'horizontaliser par refoulement de la cloison interventriculaire ou de se conformer à la verticalisation forcée de sa paroi droite.

Compte tenu de ces particularités initiales, les répercussions immédiates du choc anaphylactique sur l'électrocardiogramme — à savoir une déviation parallèle des axes de Q.R.S. et du gradient ventriculaire vers la droite — sont, chez le rat, interprétables comme secondaires aux changements de configuration du cœur dans le thorax, aussi bien à la suite de l'hypertension ventriculaire droite que de l'hypotension dans les cavités gauches. Subsidiairement, signalons que l'accroissement

(*) SRS-A : slow reactive substance A.

d'amplitude de S_1 tend à nuancer les variations goniométriques frontales d'une rotation horaire, sur l'axe anatomique du viscère. En l'absence d'apnées prolongées, nous avons en vain recherché une manifestation qui serait spécifique d'une atteinte myocardique. Celle-ci fait défaut parce que le conflit Ag-Ac affecte trop peu les coronaires ou les structures qu'elles desservent. Ainsi le régime de travail cardiaque n'est pas assez perturbé pour que la perfusion dont l'organe dispose ne suffise plus à couvrir ses exigences : l'hypertension systolo-diastolique du ventricule droit a déjà complètement disparu alors que l'hypotension générale n'a pas encore atteint son minimum.

3) Les résultats des perfusions coronaires *in vitro* sont en accord avec pareille interprétation des altérations électrocardiographiques. En effet, les propriétés mécaniques du myocarde ne sont pas altérées pendant que l'antigène circule dans les vaisseaux coronaires. Le rythme des contractions ne subit aucune modification. Bref, le myocarde est réfractaire aux répercussions immédiates du conflit antigène-anti-corps.

Par ailleurs, le myocarde prélevé chez un rat en état de collapsus anaphylactique se comporte comme un cœur normal dès qu'il est irrigué *in vitro* de manière suffisante. Ainsi se corrigent les atteintes purement fonctionnelles sous la dépendance des modifications des résistances périphériques.

4) A dépression circulatoire générale équivalente, le rat et le lapin — qui se différencient par l'importance et la durée de la surcharge circulatoire droite lors du choc de sensibilisation — présentent des manifestations électrocardiographiques distinctes par leur constance et leur gravité. La diversification naturelle des réactions anaphylactiques confirme ainsi les résultats de l'expérience où l'activité électrique du cœur de lapin est normalisée par la suppression de l'hypertension ventriculaire droite anaphylactique (TROQUET et COLINET-LAGNEAUX, 1966). Toutefois, l'atteinte myocardique est ici, comme chez le rat, secondaire aux modifications périphériques : perfusé *in vitro* à l'aide d'une solution renfermant l'antigène, le myocarde d'un lapin sensibilisé se comporte comme le cœur d'un animal normal. En outre, les répercussions cardiaques du collapsus cardio-vasculaire disparaissent dès que le cœur est perfusé *in vitro* (LECOMTE, 1956 et 1960).

Lapin et rat se distinguent ainsi du cobaye qui, comme HAHN et ses élèves l'ont démontré (HAHN et BERNAUER, 1969; BERNAUER et HAHN, 1969; HAHN et BERNAUER, 1970; BERNAUER, HAHN et RESCHBOLLHAGEN, 1970), est atteint d'une vaso-constriction coronaire importante lorsque l'antigène circule, *in vitro*, au sein de ce système artériel.

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

1) Le choc anaphylactique provoqué chez le rat sensibilisé à l'ovalbumine de poule mélangée à l'adjuvant de Freund, par l'administration intraveineuse de l'antigène, s'accompagne dans sa phase initiale de modifications électrocardiographiques mineures et transitoires. Caractérisées par des déviations axiales, elles s'expliquent par des changements dans la position du cœur dus aux variations du travail et du remplissage ventriculaires. Ni le rythme ni la forme des complexes ne sont modifiés.

2) L'absence de modifications importantes de la dynamique cardiaque dans l'état du choc anaphylactique est confirmé par les résultats de la perfusion coronaire *in vitro* : le conflit antigène-anticorps localisé à ce système vasculaire n'entraîne ni troubles mécaniques ni altérations du rythme. En outre, la perfusion saline corrige les déficits myocardiques installés à la suite de l'hypotension artérielle générale d'origine anaphylactique.

3) On doit ainsi admettre que le déterminisme du collapsus vasculaire anaphylactique du rat n'implique aucune participation myocardique directe.

[Demandes de tirés à part : M. Jean BOLAND, Institut Léon-Fredericq, Physiologie, 17, place Delcour, 4000-Liège, Belgique].

[Institut Léon-Fredericq, Physiologie (P^r J. LECOMTE), Université de Liège, 17, place Delcour, 4000 - Liège (Belgique)].

RÉSUMÉ

Le choc anaphylactique provoqué chez le rat, sensibilisé à l'ovalbumine de poule mélangée à l'adjuvant de Freund, par l'administration intraveineuse de l'antigène, s'accompagne dans sa phase initiale de modifications électrocardiographiques mineures et transitoires. Caractérisées par des déviations axiales, elles s'expliquent par des changements dans la position du cœur dus aux variations du travail et du remplissage ventriculaires. Ni le rythme ni la forme des complexes ne sont modifiés.

L'absence de modifications importantes de la dynamique cardiaque dans l'état de choc anaphylactique est confirmé par les résultats de la perfusion coronaire *in vitro* : le conflit antigène-anticorps localisé à ce système vasculaire n'entraîne ni troubles mécaniques ni altérations du rythme. En outre, la perfusion saline corrige les déficits myocardiques installés à la suite de l'hypotension artérielle générale d'origine anaphylactique.

On doit admettre que le déterminisme du collapsus vasculaire anaphylactique du rat n'implique aucune participation myocardique directe.

SUMMARY

BEHAVIOUR OF THE HEART OF THE ALBINO RAT UNDER ANAPHYLACTIC SHOCK

Induced anaphylactic shock in rats, sensitized to hen ovalbumin mixed with Freund's adjuvant, by intra-venous administration of the antigen, is accompanied in its initial phase by minor and temporary electrocardiographic changes. These changes, which are characterized by axial deviations, are explained by changes in the position of the heart due to variations in its work and the filling up of the ventricles. Neither the rhythm nor the form of the complexes is modified.

The absence of important modifications in cardiac dynamics in a state of anaphylactic shock is confirmed by the results of the coronary perfusion *in vitro* : the antigen-antibody conflict which is localised in this vascular system causes neither mechanical disorders nor rhythmical changes. In addition, saline perfusion corrects myocardial deficiencies occurring as a result of general arterial hypertension of anaphylactic origin.

It must therefore be admitted that no direct myocardial participation is involved in the causation of anaphylactic vascular collapsus in rats.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BERNAUER W., HAHN F. — Studies on heart anaphylaxis. II. Effects of histamine and antigen on heart failure in heart-lung-preparation of guinea-pig. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1969, 181, 232-251.
- [2] BERNAUER W., HAHN F., RESCH-BOLLHAGEN S. — Studies on heart anaphylaxis. IV. Effect of antigen and histamine on depressed isolated heart preparations. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1970, 185, 89-104.
- [3] HAHN F., BERNAUER W. — Studies on heart anaphylaxis. I. Effect of antigen and histamine on the guinea-pig heart-lung preparation. *Int. Arch. Allergy.*, 1969, 35, 476-494.
- [4] HAHN F., BERNAUER W. — Studies on heart anaphylaxis. III. Effect of antigen and histamine on perfused guinea-pig heart. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1970, 184, 129-157.
- [5] HALPERN B. N., LIACOPOULOS P., DEL CASTILLO C. — L'anaphylaxie expérimentale du rat albinos. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1955, 149, 314-319.
- [6] LECOMTE J. — Absence de réactions anaphylactiques au niveau des vaisseaux coronaires de lapin. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1956, 10, 19-27.
- [7] LECOMTE J. — Réactions anaphylactiques et cœur isolé du lapin. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, 154, 857-859.
- [8] LECOMTE J., SALMON J. — Le choc anaphylactique du rat n'est pas de nature histaminique. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1967, 7, VII^e série, 529-551.
- [9] ORANGE R. P., AUSTEN K. F. — Slow reacting substance of anaphylaxis. *Advanc. Immunology*, 1969, 10, 105-144.
- [10] PARKER J., PARKER F. — Anaphylaxis in the white rat. *J. med. Res.*, 1924, 44, 263-287.
- [11] SANYAL R., WEST G. — Anaphylactic shock in the albino rat. *J. Physiol. (Paris)*, 1958, 142, 571-584.
- [12] SPECTOR W. — *Handbook of biological Data*, Philadelphia, Saunders, 1956.
- [13] TROQUET J., COLINET-LAGNEAUX D. — A propos des altérations électrocardiographiques provoquées chez le lapin par le choc anaphylactique. *J. Physiol. (Paris)*, 1966, 58, 628.
- [14] TROQUET J., SAVIC V., COLINET-LAGNEAUX D. — Perturbations hémodynamiques au cours du choc anaphylactique du rat. *Arch. int. Physiol. Bioch.*, 1969 a, 77, 286-290.
- [15] TROQUET J., SAVIC V., COLINET-LAGNEAUX D. — Cathétérisme à thorax fermé des secteurs centraux de la circulation droite chez le rat anesthésié. *Arch. int. Physiol. Bioch.*, 1969 b, 77, 314-318.